

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
29. April 2004 (29.04.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/035208 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: B01J 31/18,
23/46, C07F 9/50, 15/00, 19/00, 9/6571, B01J 31/24,
C07B 53/00

(DE). MEHLER, Gerlinde [DE/DE]; Stiftstrasse 43,
45470 Mülheim an der Ruhr (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE2003/003226

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO,
RU, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
26. September 2003 (26.09.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 47 633.0 11. Oktober 2002 (11.10.2002) DE

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US*): STUDIENGESELLSCHAFT KOHLE MBH
[DE/DE]; Kaiser-Wilhelm-Platz 1, 4330 Mülheim an der
Ruhr (DE).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): REETZ, Manfred, T.
[DE/DE]; Lembkestrasse 14, 45470 Mülheim an der Ruhr
(DE). SELL, Thorsten [DE/DE]; Falkstrasse 84, 60487
Frankfurt am Main (DE). MEISWINKEL, Andreas
[DE/DE]; Oppspring 77, 45470 Mülheim an der Ruhr

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: MIXTURES OF CHIRAL MONOPHOSPHORUS COMPOUNDS USED AS LIGAND SYSTEMS FOR ASYMMET-
RIC TRANSITION METAL CATALYSIS

(54) Bezeichnung: MISCHUNGEN VON CHIRALEN MONOPHOSPHOR-VERBINDUNGEN ALS LIGANDEN-SYSTEME
FÜR DIE ASYMMETRISCHE ÜBERGANGSMETALL-KATALYSE

(57) Abstract: The invention relates to certain chiral transition metal catalysts, to the metal of which at least two structurally different
monophosphorus ligands are bonded, at least one of said monophosphorus ligands being chiral. Said chiral transition metal catalysts
are suitable as catalysts for use in asymmetric transition metal-catalyzed reactions, providing better enantioselectivities than in cases
where only one structurally defined ligand is used.

(57) Zusammenfassung: Bestimmte chirale Übergangsmetall-Katalysatoren, bei denen am Metall mindestens zwei strukturell un-
terschiedliche Mono-Phosphor-Liganden gebunden sind, von denen mindestens ein Mono-Phosphor-Ligand chiral ist, eignen sich
als Katalysatoren zur Verwendung in a symmetrischen Übergangsmetall-katalysierten Reaktionen und liefern dabei bessere Enanti-
oselektivitäten als sie bei Verwendung nur eines einzigen strukturell definierten Liganden erreicht werden können.

WO 2004/035208 A1

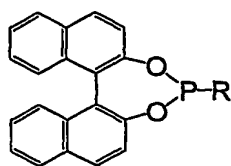
Mischungen von chiralen Monophosphor-Verbindungen als Ligandensysteme für die asymmetrische Übergangsmetall-Katalyse

Die vorliegende Erfindung beinhaltet den überraschenden Befund, dass Mischungen von zwei oder mehreren chiralen Monophosphor-Verbindungen (also Verbindungen mit einem P-Atom) oder Mischungen, bestehend aus mindestens einer chiralen und mindestens einer achiralen Monophosphor-Verbindung, ausgezeichnete Ligandensysteme in der asymmetrischen Übergangsmetall-Katalyse darstellen. Es handelt sich um grundsätzlich neue Verfahren auf dem Gebiet der enantioselektiven Übergangsmetall-Katalyse, bei denen bekannte oder neue chirale Mono-P-Verbindungen eingesetzt werden. Ferner handelt es sich um einen strukturell neuen Typ von chiralen Übergangsmetall-Katalysatoren, denn am Metall sind zwei (oder mehrere) unterschiedliche Monophosphor-Verbindungen, von denen mindestens eine eine chirale Monophosphor-Verbindung ist, gebunden. Solche Metall-Komplexe wurden in der Literatur noch nie erwähnt.

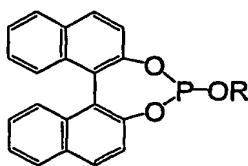
Enantioselektive Übergangsmetall-katalysierte Prozesse haben in den letzten 20 Jahren industriell an Bedeutung gewonnen, so z. B. die Übergangsmetall-katalysierte asymmetrische Hydrierung (B. Cornils, W. A. Hermann, Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds, Wiley-VCH, Weinheim (1996); W. S. Knowles, Angew. Chem., 114, 2096 (2002); R. Noyori, Angew. Chem., 114, 2108 (2002)). Die dazu erforderlichen Liganden sind häufig chirale phosphorhaltige Liganden (P-Liganden), z. B. Phosphane, Phosphonite, Phosphinite, Phosphite oder Phosphoramidite, die an den Übergangsmetallen gebunden sind. Als typische Beispiele seien Rhodium-, Ruthenium- oder Iridium-Komplexe von optisch aktiven Diphosphanen wie BINAP (A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, J. Am. Chem. Soc., 102, 7932 (1980)), DuPHOS (M. J. Burk, M. F. Gross, J. P. Martinez, J. Am. Chem. Soc., 117, 9375 (1995)), BICP (G. Zhu, P. Cao, Q. Jiang, X. Zhang, J. Am. Chem. Soc., 119, 1799 (1997) und BPE (M. J. Burk, Y. M. Wang, J. R. Lee, J. Am. Chem. Soc., 118, 5142 (1996)) erwähnt. Die Entwicklung chiraler Liganden erfordert ein kostspieliges Verfahren, bestehend aus "Design" und "trial and error" (W. S. Knowles, Angew. Chem., 114, 2096 (2002)). Eine ergänzende Suchmethode ist die sogenannte kombinatorische asymmetrische Katalyse, bei der Bibliotheken von modular aufgebauten chiralen Liganden bzw. Katalysatoren hergestellt und getestet werden, wodurch die Wahrscheinlich-

keit des Auffindens eines Treffers erhöht wird (M. T. Reetz, Angew. Chem., 113, 292 (2001); S. Dahmen, S. Bräse, Synthesis, 1431 (2001)). Nachteilig bei all diesen Systemen ist der relativ hohe präparative Aufwand bei der Darstellung großer Zahlen von Liganden sowie die oftmals unzureichende Enantioselektivität, die bei der Katalyse beobachtet wird. Es ist daher nach wie vor das Ziel der industriellen und akademischen Forschung, neue, billige und besonders leistungsfähige Liganden auf möglichst einfachem Weg herzustellen.

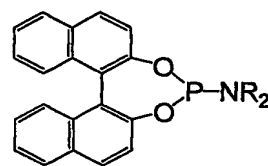
Während die meisten chiralen phosphorhaltigen Liganden chelatisierende Diphosphor-Verbindungen wie Diphosphane (W. S. Knowles, Angew. Chem., 114, 2096 (2002); R. Noyori, Angew. Chem., 114, 2108 (2002)), Diphosphite (z. B. M. T. Reetz, T. Neugebauer, Angew. Chem., 111, 134 (1999)), Diphosphinite (z. B. R. Selke, J. Organomet. Chem., 370, 249 (1989)) oder Diphosphonite (z. B. M. T. Reetz, A. Gosberg, R. Goddard, S.-H. Kyung, Chem. Commun. (Cambridge), 2077 (1998)) darstellen, die das jeweilige Übergangsmetall als Chelat-Komplex binden, stabilisieren und dabei das Ausmaß der asymmetrischen Induktion bei der Katalyse bestimmen, ist vor einiger Zeit bekannt geworden, dass bestimmte chirale Monophosphonite (z. B. M. T. Reetz, T. Sell, Tetrahedron Lett., 41, 6333 (2000); C. Claver, E. Fernandez, A. Gillon, K. Heslop, D. J. Hyett, A. Martorell, A. G. Orpen, P. G. Pringle, Chem. Commun. (Cambridge), 961 (2000)), Monophosphite (M. T. Reetz, G. Mehler, Angew. Chem., 112, 4047 (2000)) sowie Monophosphoramidite (z. B. M. van den Berg, A. J. Minnaard, E. P. Schudde, J. van Esch, A. H. M. de Vries, J. G. de Vries, B. L. Feringa, J. Am. Chem. Soc., 122, 11539 (2000)) ebenfalls effiziente Liganden sein können, so z. B. bei der Rhodium-katalysierten asymmetrischen Hydrierung von prochiralen Olefinen. Bekannte Beispiele sind BINOL-abgeleitete Vertreter wie z. B. die Liganden I, II und III. Spektroskopische und mechanistische Studien deuten darauf hin, dass in der Katalyse jeweils zwei Mono-P-Liganden am Metall gebunden sind. Deswegen beträgt das Metall-Ligand-Verhältnis in der Regel 1 : 2. Auch manche chirale Monophosphane des Typs $R^1R^2R^3P$ können bei der Übergangsmetall-Katalyse gute Liganden sein, obgleich sie in der Regel teuer sind (z. B. W. S. Knowles, Angew. Chem., 114, 2096 (2002)).



- I a) $R = \text{CH}_3$
 b) $R = \text{C}_2\text{H}_5$
 c) $R = \text{c-C}_6\text{H}_{11}$
 d) $R = \text{C}(\text{CH}_3)_3$
 e) $R = \text{C}_6\text{H}_5$
 f) $R = \text{Cl}$



- II a) $R = \text{CH}_3$
 b) $R = \text{C}_2\text{H}_5$
 c) $R = \text{c-C}_6\text{H}_{11}$
 d) $R = \text{C}(\text{CH}_3)_3$
 e) $R = \text{C}_6\text{H}_5$
 f) $R = 2,6\text{-(CH}_3)_2\text{-C}_6\text{H}_3$
 g) $R = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$
 h) $R = 9\text{-fluorenyl}$
 i) $R = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$



- III a) $R = \text{CH}_3$
 b) $R = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$

Monophosphor-haltige Liganden des Typs I - III sind besonders leicht zugänglich und können aufgrund des modularen Aufbaus sehr leicht variiert werden (I. V. Komarov, A. Börner, Angew. Chem., 113, 1237 (2001)). Durch Variation des Restes R in I, II oder III lässt sich eine Vielzahl von chiralen Liganden aufbauen, wodurch eine Ligandenoptimierung bei einer gegebenen Übergangsmetall-katalysierten Reaktion (z. B. Hydrierung eines prochiralen Olefins, Ketons oder Imins oder Hydroformylierung eines prochiralen Olefins) möglich ist. Leider existieren auch hier Grenzen der Methode, d. h. viele Substrate werden mit einer mäßigen oder schlechten Enantioselektivität umgesetzt, z. B. bei Hydrierungen oder Hydroformylierungen. Deshalb besteht nach wie vor der Bedarf an billigen und effektiven chiralen Liganden für die industrielle Anwendung in der Übergangsmetall-Katalyse.

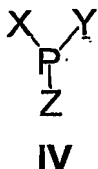
Ein zentraler Bestandteil der vorliegenden Erfindung ist der überraschende Befund, dass Mischungen von zwei oder mehreren Monophosphor-Verbindungen, von denen mindestens eine chiral ist, zu höheren Enantioselektivitäten bei Übergangsmetall-katalysierten Stoffumwandlungen führen als bei der bislang üblichen Vorgehensweise unter Verwendung eines einzigen strukturell definierten Mono-P-Liganden. Diese von uns eingesetzten Übergangsmetall-Katalysatoren, bei denen mindestens zwei unterschiedliche Mono-Phosphor-Liganden (also Verbindungen mit einem P-Atom) am Metall gebunden sind, wobei mindestens ein Mono-Phosphor-Ligand chiral ist, sind neu. Diese Katalysatoren lassen sich in einer großen Zahl von unterschiedlichen Reaktionstypen zur Herstellung von chiralen organischen Verbindungen aus prochiralen organischen Verbindungen nutzen. Die optisch angereicherten oder reinen organischen Verbindungen sind bekannterweise begehrte Produkte oder Zwischenverbindungen in der Industrie, z.B. bei der Herstellung von Pharmazeutika, Pflanzenschutzmitteln und Duftstoffen.

Theoretisch kann die Methode immer dann greifen, wenn im Übergangszustand der Reaktion mindestens zwei Monophosphor-Liganden (L) am Metall (M) des aktiven Katalysators ML_x gebunden sind. Solche Koordinationsverhältnisse sind für Metalle der Gruppen IIIb, IVb, Vb, VIb, VIIb, VIIIb, Ib und IIb sowie für die Lanthaniden und Actiniden bekannt. So kommen z. B. bei einer Mischung zwei solcher Liganden L^a und L^b drei unterschiedliche im Gleichgewicht vorliegende Katalysatoren in Frage, nämlich die traditionellen Homokombinationen ML^aL^a und ML^bL^b sowie die neuartige Heterokombination ML^aL^b (Mischkatalysator). In der Literatur findet man viele Beispiele für Homokombinationen, in jüngster Zeit z. B. die aus BINOL modular aufgebauten Monophosphonite I, Monophosphite II und das Monophosphoramidit III, die bei der Rh-katalysierten Olefinhydrierung häufig (jedoch nicht immer) hohe Enantioselektivitäten ermöglichen. Dagegen wurden Heterokombinationen ML^aL^b als Katalysatoren noch nicht beschrieben. Da in der Regel mit raschem Ligandenaustausch zu rechnen ist, dürfte ML^aL^b in Lösung kaum in reiner Form zu erzeugen sein. Das Gemisch der drei Katalysatoren kann jedoch immer dann zu einer höheren Enantioselektivität führen, wenn ML^aL^b rascher und enantioselektiver wirkt als die in reiner Form eingesetzten Katalysatoren ML^aL^a bzw. ML^bL^b , wobei die relative Menge der Liganden L^a und L^b ebenfalls eine Rolle spielen könnte.

Um dieses neue Prinzip auf dem Gebiet der asymmetrischen Übergangsmetall-Katalyse zu illustrieren, sei die enantioselektive Rh-katalysierte Olefinhydrierung eines gegebenen Substrats mit einem aus I abgeleiteten Rh-Phosphonit-Komplex beschrieben. Erhält man unter traditioneller Verwendung von I mit $R = R^1$ für die Enantioselektivität den ee-Wert x % bzw. unter traditioneller Verwendung eines Analogons I mit $R = R^2$ den ee-Wert y%, dann ergibt die Verwendung eines Gemisches aus beiden Liganden eine höhere Enantioselektivität mit dem ee-Wert z%, d. h., es gilt $z > x$ sowie $z > y$. Diese Gesetzmäßigkeit gilt allerdings nicht für beliebige Mischungen. Vielmehr wird die erhöhte Enantioselektivität immer dann beobachtet, wenn die richtige Mischung gewählt bzw. die richtige Wahl der R-Reste getroffen wird. Dies ist rasch möglich, indem z. B. Kombinationen von unterschiedlichen chiralen Phosphoniten, z. B. vom Typ I, als Mischungen getestet werden. In der Mischung können auch mehr als zwei unterschiedliche chirale Liganden, z. B. vom Typ I, verwendet werden, vorzugsweise setzt man zwei ein.

Neben Mischungen von chiralen Monophosphoniten, wobei die aus BINOL abgeleiteten Vertreter I nur eine von vielen Möglichkeiten darstellen, können auch Mischungen aus anderen chiralen Mono-P-Liganden eingesetzt werden. Beispiele sind Mischungen aus chiralen Monophosphiten, z. B. des Typs II, oder Mischungen aus Monophosphoramiditen, z. B. des Typs III. Es können aber auch chirale Phosphane, Phosphirane, Phosphinite, Phosphorigsäuretris- und bis-amide, Phosphorsäuremono- und diamide sowie Phosphorigsäurediesterfluoride ein-

gesetzt werden, um nur einige zu nennen. Tatsächlich kommt jede chirale Verbindung mit einem P-Atom in Frage. In der Praxis gibt es eine Fülle von möglichen P-Liganden, deren zentrales Gerüst durch die nachfolgende Formel IV dargestellt ist.



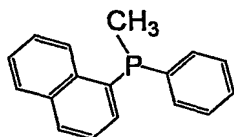
Dabei können die Atome X,Y und Z jeweils unabhängig voneinander aus der Reihe Kohlenstoff (C), Stickstoff (N), Sauerstoff (O), Schwefel (S) oder Halogen (F, Cl, Br, I) sein. An die Atome X,Y und Z sind, entsprechend ihrer Anzahl von freien Valenzen, unabhängig voneinander weitere Atome oder Gruppen von Atomen gebunden, wie z. B. bei den schon erwähnten Beispielen I, II und III. X, Y und Z können untereinander auch durch die gebundenen Atome oder Gruppen von Atomen verbrückt sein, wobei X-P-Y auch Teil eines aromatischen Systems sein kann, wobei dann X durch eine Doppelbindung an P gebunden ist und der Substituent Z entfällt.

Beispielhaft seien folgende Kombinationen von Substituenten an **IV** genannt:

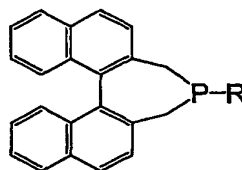
- a) X = Y = Z = C
- b) X = Y = C; Z = N
- c) X = Y = C; Z = O
- d) X = Y = C; Z = S
- e) X = Y = C; Z = Halogen (F, Cl, Br oder I)
- f) X = C; Y = Z = N
- g) X = C; Y = Z = O
- h) X = C; Y = Z = S
- i) X = C; Y = N; Z = O
- j) X = Y = Z = N
- k) X = Y = N; Z = O
- l) X = Y = N; Z = S
- m) X = Y = N; Z = Halogen (F, Cl, Br oder I)
- n) X = N; Y = Z = O
- o) X = N; Y = Z = S
- p) X = N; Y = O; Z = Halogen (F, Cl, Br oder I)
- q) X = Y = Z = O
- r) X = Y = O; Z = Halogen (F, Cl, Br oder I)
- s) X = Y = Z = S

Weitere Beispiele für Vertreter sind Analoga von I, II und III, bei denen der axial chirale Baustein BINOL durch Derivate, substituierte Biphenole oder durch andere chirale Diole ersetzt ist. Konkrete Vertreter sind z.B. 5,5'-Dichlor-6,6'-dimethoxy-2,2'-biphenol, Hydrobenzoin, TADDOL und aus Kohlenhydraten abgeleitete Dióle. Hierbei handelt es sich jedoch nur um mögliche Beispiele, deren Erwähnung keinesfalls die Breite der Möglichkeiten einschränkt. Da die Liganden IV modular aufgebaut sind, bedeutet dies, dass die jeweiligen Bausteine z. B. chirale Alkohole, chirale Diole, chirale Amine, chirale Diamine oder chirale Aminoalkohole sind, um nur die wichtigsten Möglichkeiten zu erwähnen. Bei den nachstehenden Beispielen ist die absolute Chiralität zeichnerisch nicht angegeben. Es versteht sich von selbst, dass jeder Ligand in jeder möglichen Konfiguration eingesetzt werden kann. Die Liganden werden in enantiomerenreiner oder angereicherter Form verwendet. Vorzugsweise werden enantiomerenreine Liganden benutzt.

Typische Beispiele für chirale Liganden IVa sind V und VI, wobei es sich um zentrale bzw. axiale Chiralität handelt:

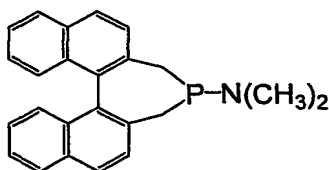


V

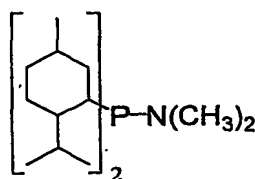


VI (R = Alkyl, Aryl, Alkoxy, Amino, Halogen)

Typische Beispiele für chirale Liganden IVb sind VII und VIII:

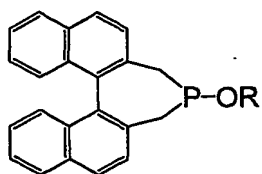


VII

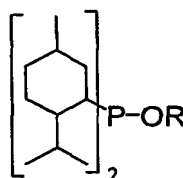


VIII

Typische Beispiele für chirale Liganden IVc sind IX und X:



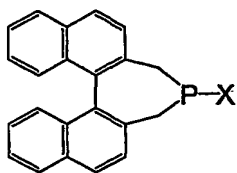
IX (R = Alkyl, Aryl)



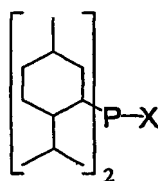
X (R = Alkyl, Aryl)

Typische Beispiele für chirale Liganden IVd sind die Thio-Analoga von IX und X.

Typische Beispiele für chirale Liganden IVe sind XI und XII:

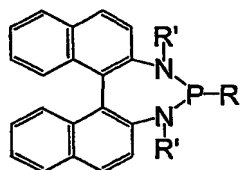
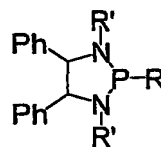


XI (X = F, Cl, Br oder I)



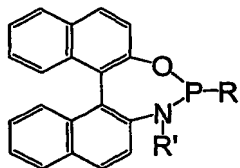
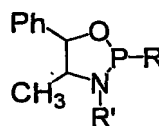
XII (X = F, Cl, Br oder I)

Typische Beispiele für chirale Liganden IVf sind VIII und XIV:

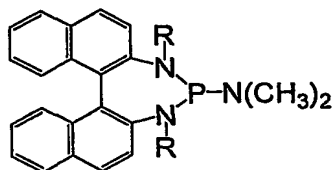
XIII (R = Alkyl, Aryl;
R' = Alkyl, Aryl, Sulfonyl)XIV (R = Alkyl, Aryl;
R' = Alkyl, Aryl, Sulfonyl)

Typische Beispiele für chirale Liganden IVg und IVh sind Verbindungen I bzw. die Thio-Analoga.

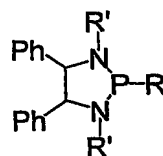
Typische Beispiele für chirale Liganden IVi sind XV und XVI:

XV (R = Alkyl, Aryl;
R' = Alkyl, Aryl, Sulfonyl)XVI (R = Alkyl, Aryl;
R' = Alkyl, Aryl, Sulfonyl)

Typische Beispiele für chirale Liganden IVj sind XVII und XVIII:

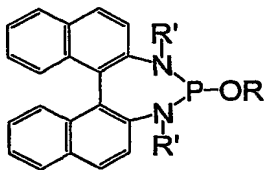


XVII (R = Alkyl, Aryl, Sulfonyl)

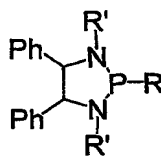


XVIII (R = Alkyl, Aryl;
R' = Alkyl, Aryl, Sulfonyl)

Typische Beispiele für chirale Liganden IVk sind XIX und XX:



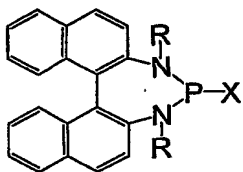
XIX (R = Alkyl, Aryl;
R' = Alkyl, Aryl, Sulfonyl)



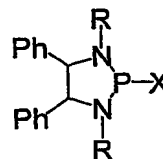
XX (R = Alkyl, Aryl;
R' = Alkyl, Aryl, Sulfonyl)

Typische Beispiele für chirale Liganden IVl sind die Thio-Analoga von XIV und XX.

Typische Beispiele für chirale Liganden IVm sind XXI und XXII:



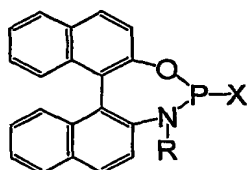
XXI (X = F, Cl, Br oder I;
R = Alkyl, Aryl, Sulfonyl)



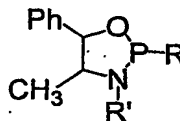
XXII (X = F, Cl, Br oder I;
R = Alkyl, Aryl, Sulfonyl)

Typische Beispiele für chirale Liganden IVn und IVo sind III bzw. die Thio-Analoga von III.

Typische Beispiele für chirale Liganden IVp sind XXIII und XXIV:



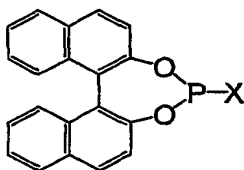
XXIII (X = F, Cl, Br oder I;
R = Alkyl, Aryl, Sulfonyl)



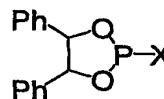
XXIV (X = F, Cl, Br oder I;
R = Alkyl, Aryl, Sulfonyl)

Typische Beispiele für chirale Liganden IVg und IVs sind II bzw. die Thio-Analoga von II.

Typische Beispiele für chirale Liganden IVr sind XXV und XXVI:



XXV (X = F, Cl, Br oder I)



XXVI (X = F, Cl, Br oder I)

Das zugrunde liegende Prinzip der Erfindung gilt nicht nur dann, wenn die chiralen P-Liganden zur gleichen Substanzklasse gehören. Eine Steigerung der Enantioselektivität wird auch dann beobachtet, wenn es sich um die Mischung von zwei (oder mehreren) chiralen Mono-P-Liganden handelt, die zu unterschiedlichen Klassen von P-Verbindungen IV gehören.

Eine zweite Variante der Erfindung beinhaltet ebenfalls die Mischung von zwei verschiedenen P-Liganden, wobei der eine (wie bisher beschrieben) Chiralität beinhaltet, der andere jedoch achiral ist. Die Verwendung einer richtigen Kombination aus einem chiralen Liganden IV und einem achiralen Analogon IV führt bei der Übergangsmetall-Katalyse auch in solchen Fällen überraschenderweise zu einer höheren Enantioselektivität als bei der Verwendung des relevanten chiralen Liganden allein. In manchen Fällen kann eine solche Kombination sogar verwendet werden, um die Richtung der Enantioselektivität umzukehren.

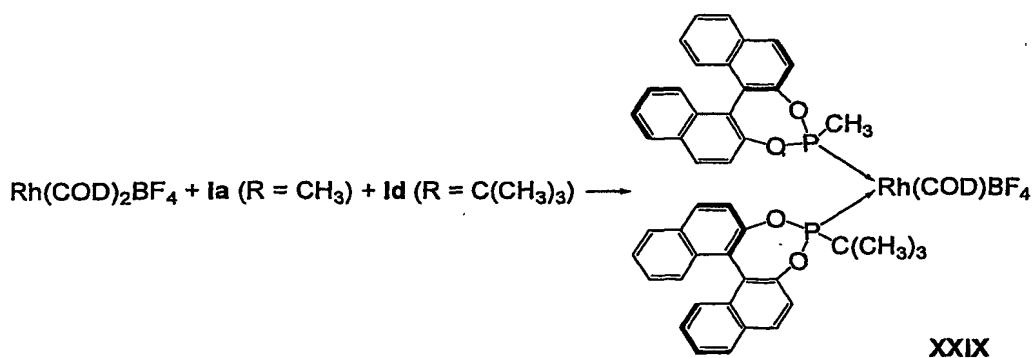
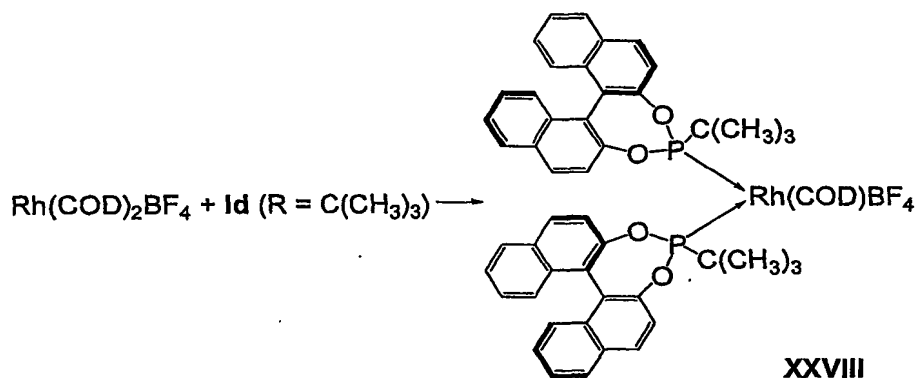
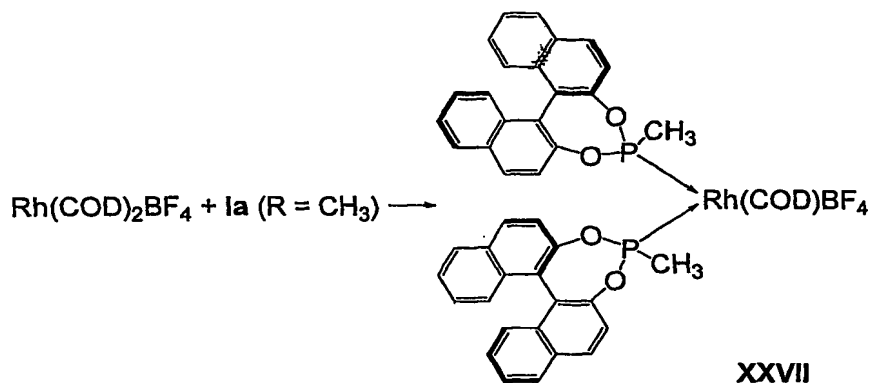
Die achiralen P-Liganden lassen sich ebenfalls entsprechend durch die allgemeine Formel IV beschreiben. Es handelt sich also z. B. um achirale Phosphane, Phosphinite, Phosphonite, Phosphorigsäuretris- und bisamide, Phosphorsäuremono- und diamide, um nur einige zu nennen. Auch Vertreter mit X = Y = Z = Halogen, also PF₃, PCl₃, PBr₃ oder PI₃, sowie Thi-

ophosphite $P(SR)_3$, Phosphinoxide, Phosphinsulfide, Iminophosphorane, Phosphirane und Phosphinine kommen in Frage.

Was die Darstellung der Katalysatoren bzw. Präkatalysatoren angeht, so kommt die in der Literatur bekannte Vorgehensweise zum Tragen, die üblicherweise zur Darstellung von traditionellen Homokombinationen $M(L^a)_n$ verwendet wird. Dies bedeutet, dass die jeweilige Liganden-Mischung mit einem geeigneten Übergangsmetall-Komplex zusammengebracht wird. Die Übergangsmetall-Komplexe können gängige Salze wie MX_n ($X = F, Cl, Br, I, BF_4, ClO_4, RCO_2, RSO_3, acac$) sein, z. B. $[Rh(OAc)_2]_2$, $Rh(acac)_3$, $Cu(CF_3SO_3)_2$, $CuBF_4$, $Ag(CF_3SO_3)$, $Au(CO)Cl$, $In(CF_3SO_3)_3$, $Fe(ClO_4)_3$, $NiCl_2(COD)$ ($COD = 1,5$ -Cyclooctadien), $Pd(OAc)_2$, $[C_3H_5PdCl]_2$, $PdCl_2(CH_3CN)_2$ oder $La(CF_3SO_3)_3$, um nur einige zu nennen. Es kann sich aber auch um Metall-Komplexe handeln, die u. a. Liganden wie Olefine, Diene, Pyridin, CO oder NO tragen (um nur einige zu nennen). Letztere werden durch die Reaktion mit den P-Liganden ganz oder teilweise verdrängt. Kationische Metall-Komplexe können ebenfalls eingesetzt werden. Die Fachwelt kennt eine Vielzahl von Möglichkeiten (G. Wilkinson, *Comprehensive Coordination Chemistry*, Pergamon Press, Oxford (1987); B. Cornils, W. A. Herrmann, *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, VCH, Weinheim (1996)). Gängige Beispiele sind $Rh(COD)_2BF_4$, $[(Cymol)RuCl_2]_2$, $(Pyridin)_2Ir(COD)BF_4$, $Ni(COD)_2$, $(TMEDA)Pd(CH_3)_2$ ($TMEDA = N, N, N', N'$ -Tetramethylethyldiamin), $Pt(COD)_2$, $PtCl_2(COD)$ oder $[RuCl_2(CO)_3]_2$, um nur einige wenige zu nennen. Zu den Metallen zählen jene der Gruppen **IIIb**, **IVb**, **Vb**, **Vlb**, **Vllb**, **VIII**, **Ib** und **IIb** des Periodensystems sowie Lanthanide und Actinide.

Zur Illustration und zum Nachweis, dass es sich um strukturell neuartige Katalysatoren handelt; seien die Umsetzungen von $Rh(COD)_2BF_4$ mit den reinen (*R*)-konfigurierten Phosphoniten **I** ($R = CH_3$) und **I** ($R = C(CH_3)_3$) unter Bildung der traditionellen Rh-Komplexe **XXVII** bzw. **XXVIII** und die Umsetzung mit einer 1 : 1 Mischung aus beiden Liganden unter Bildung des "gemischten" Komplexes **XXIX** (neben den Komplexen **XXVII** und **XXVIII**) erwähnt. Die 1H -, ^{13}C - und ^{31}P -NMR Spektren des Komplexes **XXIX** sind charakteristisch für eine "gemischte" Verbindung, d. h. sie unterscheiden sich von den Spektren der konventionellen Komplexe **XXVII** und **XXVIII**. Isoliert man das Gemisch der Komplexe **XXVII**, **XXVIII** und **XXIX**, so lassen sich massenspektrometrisch (ESI-MS) alle drei Komplexe eindeutig nachweisen, wobei **XXIX** die Hauptkomponente ist. Was die praktische Anwendung angeht, so muss der "Misch-Komplex" **XXIX** nicht unbedingt von den reinen Komplexen **XXVII** und **XXVIII** getrennt werden, denn es zeigt sich anhand kinetischer Untersuchungen, dass die Mischung aus den drei Katalysatoren aktiver ist als die jeweiligen Homokombinationen **XXVII** und **XXVIII**. Analoge NMR und ESI-MS Untersuchungen von anderen "gemischten" Metall-Katalysatoren (Hetero-

kombinationen) beweisen ebenfalls die einzigartige Struktur dieser Komplexe und belegen, dass es sich um eine neue Substanzklasse handelt.



Entscheidend für die Erfindung ist der unerwartete Befund, dass sich das gesamte Katalyse-Profil der traditionellen Katalysatoren, z. B. **XXVII** und **XXVIII**, stark von dem des "gemischten" Komplexes, z. B. **XXIX**, unterscheidet. Es zeigt sich, dass z. B. bei einer Olefinhydrierung der erfindungsgemäße Katalysator **XXIX** eine deutlich höhere Enantioselektivität bewirkt als

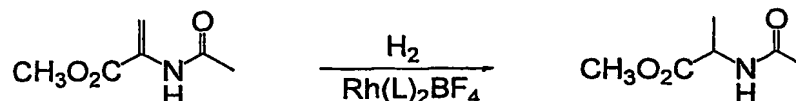
sie bei Verwendung der traditionellen Katalysatoren **XXVII** und **XXVIII** erzielt wird. Gleichzeitig wird eine höhere Reaktionsgeschwindigkeit beobachtet. Was die praktische Seite angeht, so ist deshalb eine Trennung und Reinigung des "gemischten" Katalysators **XXIX** nicht unbedingt erforderlich, d. h. das Gemisch aus **XXIX** und **XXVII/XXVIII** kann eingesetzt werden, denn die hohe Aktivität von **XXIX** bestimmt das katalytische Ergebnis. Ein weiteres typisches Beispiel bezieht sich auf die Umsetzung von $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4$ mit einer 1:1 Mischung aus **Ic** und **Ila**, die zum Gemisch aus $\text{Rh}(\text{Ic})_2(\text{COD})\text{BF}_4$, $\text{Rh}(\text{Ila})_2(\text{COD})\text{BF}_4$ und $\text{Rh}(\text{Ic})(\text{Ila})(\text{COD})\text{BF}_4$ führt. Auch hier zeigen Untersuchungen, dass die Heterokombination andere spektroskopische Eigenschaften hat als die traditionellen Homokombinationen.

Die erfindungsgemäßen "Misch-Katalysatoren" auf der Basis von Heterokombinationen unterschiedlicher Mono-P-Verbindungen können mehrere chirale oder achirale P-Liganden enthalten, vorzugsweise sind es zwei verschiedene P-Liganden. Das Verhältnis der P-Liganden kann relativ zueinander im Metall-Komplex beliebig variiert werden. Handelt es sich z. B. um zwei verschiedene Liganden A und B, so kann das relative Verhältnis A : B vorzugsweise zwischen 1 : 4 und 4 : 1 variiert werden, besonders vorzugsweise wählt man ein A : B Verhältnis von ca. 1 : 1. Das Verhältnis von Metall zu Substrat bewegt sich im üblichen Rahmen, d. h. zwischen 1 : 5 und 1 : 1.000.000.

Durch das Durchsuchen von Bibliotheken von Mischungen aus zwei chiralen Mono-P-Liganden oder von Mischungen aus einem chiralen und einem achiralen P-Liganden besteht die einfache Möglichkeit, den besten Misch-Katalysator (Heterokombination) für eine gegebene Übergangsmetall-katalysierte Stoffumwandlung zu finden. Diese Vorgehensweise ist einfach und mit modernen Geräten, die in der kombinatorischen Katalyse üblich sind, rasch zu vollziehen. Dazu gehören parallelisierte Reaktoren sowie Pipettier-Roboter (M. T. Reetz, Angew. Chem., 113, 292 (2001)). Man kann aber auch sequentiell vorgehen, d.h. eine Mischung nach der anderen testen. Die erfindungsgemäße Verwendung von zwei (oder mehreren) chiralen Mono-P-Liganden oder von Mischungen aus chiralen und achiralen Mono-P-Liganden gilt für alle Übergangsmetall-katalysierten Reaktionen (E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, Comprehensive Asymmetric Catalysis, Vol. I-III, Springer, Berlin (1999)), insbesondere für asymmetrische Hydrierungen, Hydroformylierungen, Hydroborierungen, Hydrosilylierungen, Hydrovinylierungen, Hydroaminierungen, Epoxidierungen, Hydroxylierungen, Aminohydroxylierungen, Substitutionen (z. B. Allylsubstitutionen), Heck-, Stille-, Suzuki- und Negishi-Kupplungen, Michael-Additionen, Aldol-Additionen, Diels-Alder-Reaktionen, Cyclopropanierungen, CH-Einschiebungsreaktionen und 1,3-dipolare Cycloadditionen.

Beispiele

Beispiel 1: Rh-katalysierte Hydrierung von *N*-Acylacrylsäuremethylester unter Verwendung von Liganden des Typs I, II und III.



In einem ausgeheizten 50 ml Schlenk-Gefäß unter Argon-Atmosphäre wurden eine Mischung aus 0.6 ml einer 1.7 mM Lösung des ersten Liganden und 0.6 ml einer 1.7 mM Lösung des zweiten Liganden in abs. Dichlormethan vorgelegt. Diese Lösung wurde mit 0.5 ml einer 2.0 mM Lösung von $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ in Dichlormethan versetzt und 5 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 9 ml einer 0.112 M Lösung des Substrates in Dichlormethan zugegeben. Es wurde dreimal bis zum leichten Sieden des Lösungsmittels evakuiert und mit Wasserstoff begast. Bei 1.3 bar Wasserstoffdruck wurde für die Dauer der Reaktion gerührt. Die Umsatzbestimmung erfolgte nach Verdünnung der Reaktionslösung gaschromatographisch. Für die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses wurden ca. 1.5 ml der Reaktionslösung adsorptiv über wenig Kieselgel filtriert und gaschromatographisch oder mittels HPLC untersucht. Die Versuche wurden mit 20 Gefäßen parallel durchgeführt.

Zum Vergleich wurden die reinen Liganden unter sonst gleichen Bedingungen bei der Rh-katalysierten Hydrierung getestet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Danach sind gleich mehrere Mischkatalysatoren (Heterokombinationen) deutlich enantioselektiver (z. B. Einträge 16, 17, 40, 42, 44 und 45) als die aus traditionellen reinen Liganden aufgebauten Analoga (Einträge 1 - 14).

Tabelle 1. Rh-katalysierte Hydrierung von IVa^[a]

Eintrag	Liganden	ee [%] (Konfig.)
Homokombinationen		
1	(<i>R</i>)Ia/(<i>R</i>)Ia	91.8 (S)
2	(<i>R</i>)Ib/(<i>R</i>)Ib	94.4 (S)
3	(<i>R</i>)Ic/(<i>R</i>)Ic	92.0 (S)
4	(<i>R</i>)Id/(<i>R</i>)Id	93.3 (S)
5	(<i>R</i>)Ie/(<i>R</i>)Ie	72.8 (S)
6 ^[b]	(<i>R</i>)If/(<i>R</i>)If	7.4 (S)
7	(<i>S</i>)IIa/(<i>S</i>)IIa	76.6 (R)
8	(<i>S</i>)IIb/(<i>S</i>)IIb	83.6 (R)
9	(<i>R</i>)IIc/(<i>R</i>)IIc	94.6 (S)
10	(<i>S</i>)IId/(<i>S</i>)IId	95.4 (R)
11 ^[c]	(<i>S</i>)IIe/(<i>S</i>)IIe	78.6 (R)

Fortsetzung Tabelle 1:

Eintrag	Liganden	ee [%] (Konfig.)
Homokombinationen		
12 ^[d]	(S)II ^f /(S)II ^f	32.4 (R)
13	(S)II ^g /(S)II ^g	94.4 (R)
14	(S)II ^h /(S)II ^h	92.4 (R)
Heterokombinationen		
15	(R)Ia/(R)Ib	92.6 (S)
16	(R)Ia/(R)Ic	97.9 (S)
17	(R)Ia/(R)Id	97.8 (S)
18	(R)Ic/(R)Id	94.1 (S)
19	(R)Id/(R)Ie	75.8 (S)
20	(R)Id/(R)If	racemisch
21	(R)IIa/(R)IIb	80.0 (S)
22	(R)IIa/(R)IIc	76.6 (S)
23	(R)IIa/(R)IId	89.0 (S)
24	(R)IIa/(R)IIe	77.4 (S)
25	(R)IIa/(R)II ^f	84.6 (S)
26	(R)IIa/(R)II ^g	87.2 (S)
27	(R)IIb/(R)IIc	79.0 (S)
28	(R)IIb/(R)IId	91.2 (S)
29	(R)IIb/(R)IIe	80.8 (S)
30	(R)IIb/(R)II ^g	90.0 (S)
31	(R)IId/(R)IIc	94.2 (S)
32	(R)IId/(R)IIe	92.2 (S)
33	(R)IIe/(R)IIc	73.6 (S)
34	(R)II ^g /(R)IIc	94.6 (S)
35	(R)II ^g /(R)IId	94.8 (S)
36	(R)II ^g /(R)IIe	91.2 (S)
37	(R)Ia/(R)IIa	81.9 (S)
38	(R)Ia/(R)IIc	94.4 (S)
39	(R)Ia/(R)IId	93.0 (S)
40	(R)Ic/(R)IIa	96.4 (S)
41	(R)Ic/(R)IId	91.8 (S)
42	(R)Id/(R)IIa	98.0 (S)
43	(R)Id/(R)IIc	94.6 (S)
44	(R)Id/(R)II ^h	97.2 (S)
45	(R)Ic/(R)II ^h	95.6 (S)

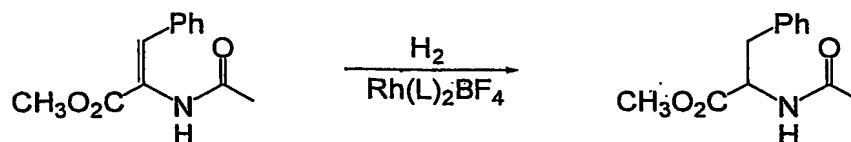
[a] Rh/Substrat-Verhältnis 1 : 1000; Rh/P-Verhältnis 1 : 2; Solvens: CH₂Cl₂; p(H₂): 1.3 bar; T: 20 °C; Reaktionszeit: 20 h; Umsatz: 100%.

[b] Umsatz: 1%.

[c] Umsatz: 93%.

[d] Umsatz: 62%.

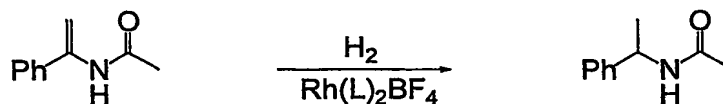
Beispiel 2: Rh-katalysierte Hydrierung von Phenyl-*N*-acrylsäuremethylester unter Verwendung von Liganden des Typs I.



In einem ausgeheizten 50 ml Schlenk-Gefäß unter Argon-Atmosphäre wurde eine Mischung aus 0.6 ml einer 1.7 mM Lösung des ersten Liganden und 0.6 ml einer 1.7 mM Lösung des zweiten Liganden in abs. Dichlormethan vorgelegt. Diese Lösung wurde mit 0.5 ml einer 2.0 mM Lösung von $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ in Dichlormethan versetzt und 5 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 9 ml einer 0.112 M Lösung des Substrates in Dichlormethan zugegeben. Es wurde dreimal bis zum leichten Sieden des Lösungsmittels evakuiert und mit Wasserstoff begast. Bei 1.3 bar Wasserstoffdruck wurde für die Dauer der Reaktion gerührt. Die Umsatzbestimmung erfolgte nach Verdünnung der Reaktionslösung gaschromatographisch. Für die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses wurden ca. 1.5 ml der Reaktionslösung adsorptiv über wenig Kieselgel filtriert und gaschromatographisch oder mittels HPLC untersucht. Die Versuche wurden mit 20 Gefäßen parallel durchgeführt.

Die gemessenen Enantioselektivitäten bei 100% Umsatz sind wie folgt: $(R)\text{Ia}/(R)\text{Ic}$: ee = 96.7% (S); $(R)\text{Ia}/(R)\text{Id}$: ee = 99.2% (S); $(R)\text{Ib}/(R)\text{Id}$: ee = 94.6% (S) gegenüber $(R)\text{Ia}/(R)\text{Ia}$: ee = 89.9% (S); $(R)\text{Ib}/(R)\text{Ib}$: ee = 89.2% (S); $(R)\text{Id}/(R)\text{Id}$: ee = 69.1% (S).

Beispiel 3: Rh-katalysierte Hydrierung von 1-*N*-Acylaminostyrol unter Verwendung von Liganden des Typs I und II.



Analog zur Vorschrift in Beispiel 1 wurde eine Mischung aus 0.5 ml einer 2 mM Lösung von $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4$ in trockenem CH_2Cl_2 , 0.25 ml einer 4 mM Lösung eines Phosphonits I und 0.25 ml einer 4 mM Lösung eines zweiten Phosphonits I in CH_2Cl_2 hergestellt. Dies führte zur Änderung der Farbe von orange nach gelb. Nach der Zugabe von 1-*N*-Acylaminostyrol (0.5 mM) in 1 ml CH_2Cl_2 wurde die Reaktionslösung 22 Stunden bei 30 °C und 1.5 bar H_2 -Druck gerührt. Die GC-Analyse gibt den Umsatz und den ee-Wert an.

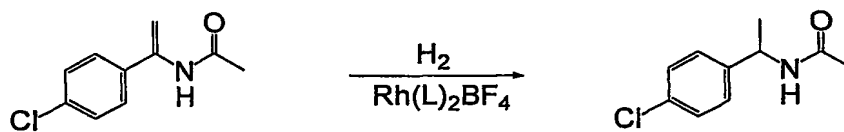
Rh-katalysierte Hydrierung von 1-N-Acetamidostyrol

Eintrag	Liganden	ee (%) Konfiguration
Homokombinationen		
1	(<i>R</i>) la / <i>(R)</i> la	75.6 (<i>S</i>)
2 ^b	(<i>R</i>) ld / <i>(R)</i> ld	83.0 (<i>S</i>)
3	(<i>R</i>) lla / <i>(R)</i> lla	76.0 (<i>S</i>)
4	(<i>R</i>) llc / <i>(R)</i> llc	84.8 (<i>S</i>)
5	(<i>R</i>) lle / <i>(R)</i> lle	85.4 (<i>S</i>)
6	(<i>R</i>) lli / <i>(R)</i> lli	91.4 (<i>S</i>)
Heterokombinationen		
7 ^c	(<i>R</i>) la / <i>(R)</i> ld	96.1 (<i>S</i>)
8	(<i>R</i>) lla / <i>(R)</i> ld	95.0 (<i>S</i>)
9	(<i>R</i>) lle / <i>(R)</i> llc	88.6 (<i>S</i>)
10	(<i>R</i>) lli / <i>(R)</i> ld	97.4 (<i>S</i>)

^[a] Rh/Substrat- Verhältnis 1: 500, Rest Tabelle 1

^[b] Umsatz: 13%

^[c] Umsatz: >95%

Beispiel 4: Rh-katalysierte Hydrierung von 1-N-Acylamino-1-*p*-chlor-phenylethylen.

Die Hydrierungen erfolgen analog zur Vorschrift in Beispiel 3. Die gemessenen Enantioselektivitäten bei > 95% Umsatz sind wie folgt: (*R*)**la**/*(R)***ld**: ee = 95.0% (*S*) gegenüber (*R*)**la**/*(R)***la**: ee = 73.0% (*S*) und (*R*)**ld**/*(R)***ld**: ee = 16.2% (*S*), Umsatz 79%.

Beispiel 5: Variation des Verhältnisses der beiden P-Liganden **la** und **ld** bei der Rh-katalysierten Hydrierung von 1-N-Acylaminostyrol.

Die Hydrierungen wurden wie in Beispiel 3 durchgeführt, jedoch unter Variation des relativen Verhältnisses von **la** und **ld**. Dabei wurde das Rh : P-Verhältnis bei 1 : 2 und das Rh : Substrat-Verhältnis bei 1 : 500 konstant gehalten. Die mittels GC bestimmten Enantioselektivitäten bei Umsätzen von > 95% sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2.

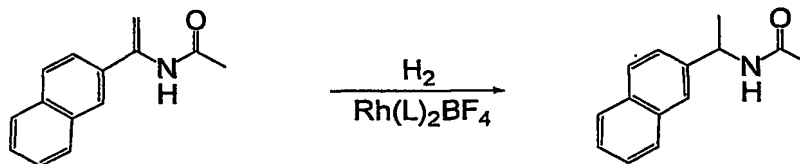
Einfluss des Verhältnisses **1a** : **1d** auf die Enantioselektivität der Hydrierung von **VIa**^[a]

Eintrag	Liganden (<i>R</i>) 1a / <i>(R)</i> 1d	ee [%] (Konfig.)
1 ^[b]	1 : 5	95.4 (S)
2	1 : 3	97.4 (S)
3	1 : 2	97.2 (S)
4	1 : 1	96.4 (S)
5	2 : 1	88.8 (S)
6	3 : 1	85.0 (S)
7	5 : 1	81.2 (S)

^[a] In allen Fällen betrug das Rh/((*R*)**1a**/*(R)***1d**)-Verhältnis 1 : 2 und das Rh/Substrat-Verhältnis 1 : 500. Solvens: CH₂Cl₂; p(H₂): 1.5 bar; T: 20 °C; Reaktionszeit: 1 h; Umsatz: 100%.

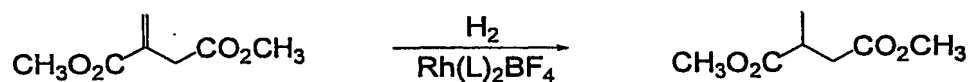
^[b] Umsatz: 95%.

Beispiel 6: Rh-katalysierte Hydrierung von 1-*N*-Acylamino-1-naphthylethylen unter Verwendung von Liganden des Typs I.



Die Hydrierungen erfolgten analog zur Vorschrift in Beispiel 3. Die gemessenen Enantioselektivitäten bei > 95% Umsatz sind wie folgt: (*R*)**1a**/*(R)***1d**: ee = 97.0% (S) gegenüber (*R*)**1a**/*(R)***1a**: ee = 78.2% (S) und (*R*)**1d**/*(R)***1d**: ee = <3% (S), Umsatz 35%.

Beispiel 7: Rh-katalysierte Hydrierung von Itaconsäuredimethylester unter Verwendung von Liganden des Typs I.



Die Hydrierung erfolgte analog zur Vorschrift in Beispiel 1. Die mittels GC bestimmten Enantioselektivitäten bei quantitativem Umsatz sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

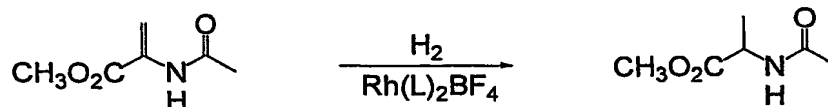
Tabelle 3. Rh-katalysierte Hydrierung von VIII^[a]

Eintrag	Liganden	ee [%] (Konfig.)
Homokombinationen		
1	(R)Ia/(R)Ia	90.2 (R)
2	(R)Ib/(R)Ib	71.4 (R)
3	(R)Ic/(R)Ic	21:9 (R)
4	(R)Id/(R)Id	57.3 (R)
5	(R)Ie/(R)Ie	28.8 (R)
Heterokombinationen		
6	(R)Ia/(R)Ib	82.4 (R)
7	(R)Ia/(R)Ic	88.6 (R)
8	(R)Ia/(R)Id	96.4 (R)
9	(R)Ib/(R)Id	92.2 (R)
10	(R)Ic/(R)Id	69.1 (R)
11	(R)Ic/(R)Ie	50.0 (R)
12	(R)Id/(R)Ie	57.4 (R)

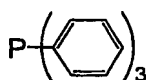
^[a] In allen Fällen betrug das Rh/P-Verhältnis 1 : 2 und das Rh/Substrat-Verhältnis 1 : 1000. Solvens: CH₂Cl₂; p(H₂): 1.3 bar; T: 20 °C; Reaktionszeit: 20 h; Umsatz: 100%.

Die quantitative Hydrierung kann auch bei Reduzierung des Rh/Substrat-Verhältnisses unter sonst gleichen Bedingungen durchgeführt werden. Bei Rh : Substrat = 1 : 6000 beträgt der ee-Wert 95.8%(R); bei 1 : 10.000 beträgt der ee-Wert 95.4%(R); bei 1 : 20.000 beträgt der ee-Wert 94.6%(R).

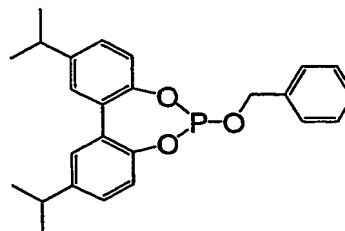
Beispiel 8: Rh-katalysierte Hydrierung von *N*-Acylaminoacrylsäuremethylester unter Verwendung von chiralen Phosphoniten I, Phosphiten II, Phosphoramiditen III und achiralen Mono-P-Liganden.



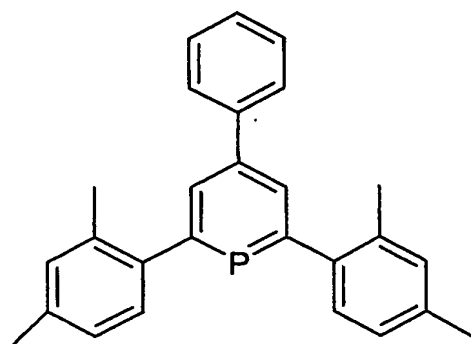
Die Bedingungen der Hydrierungen wurden wie in Beispiel 1 gewählt, wobei ein chiraler (Verbindung I oder II) und ein achiraler P-Ligand (Verbindung XXX oder XXXI) im Verhältnis von 1 : 1 eingesetzt wurden.



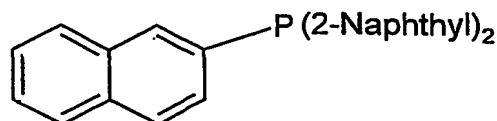
XXX



XXXI



XXXII



XXXIII

Die Ergebnisse der Hydrierung unter Umkehr der Enantioselektivität bei quantitativem Umsatz sind wie folgt:

Eintrag	Liganden	ee (%) Konfiguration
1	(<i>R</i>)Ia/XXX	19.6 (<i>R</i>)
2	(<i>R</i>)IIa/XXX	10.0 (<i>R</i>)
3	(<i>R</i>)IIId/XXX	45.4 (<i>R</i>)
4	(<i>R</i>)Ia/XXXII	58.6 (<i>R</i>)
5	(<i>R</i>)Id/XXXII	52.6 (<i>R</i>)
6	(<i>R</i>)IIId/XXXIII	34.8 (<i>R</i>)

Rh/Substrat-Verhältnis 1 : 1000; Rh/P-Verhältnis 1 : 2; Solvens: CH₂Cl₂; p(H₂): 1.3 bar; T: 20 °C; Reaktionszeit: 20 h; Umsatz: 100%.

Beispiel 9: Herstellung und Charakterisierung des Katalysatorsystems Rh[Ia][Id][COD]BF₄ + Rh[Ia]₂[COD]BF₄ + Rh[Id]₂[COD]BF₄.

Die Mischung von (*R*)Ia (13.2 mg; 0.04 mmol) und (*R*)Id (14.9 mg; 0.04 mmol) in CD₂Cl₂ (1 ml) wurde mit Rh[COD]₂BF₄ (16.2 mg; 0.04 mmol) in CD₂Cl₂ (1 ml) behandelt. Die ¹H-, ¹³C- und ³¹P-NMR Spektren zeigen die Anwesenheit der beiden Homokombinationen Rh[(*R*)Ia]₂[COD]BF₄ (XXVII) und Rh[(*R*)Id]₂[COD]BF₄ (XXVIII) und der Heterokombination Rh[(*R*)Ia][(*R*)Id]BF₄ (XXIX) im Verhältnis von etwa 20 : 20 : 60. Die charakteristischen Peaks und Verteilungen im ³¹P-Spektrum sind wie folgt:

^{31}P NMR (121.5 MHz, 223K, CD_2Cl_2 , rel. ext. 85% H_3PO_4):

	δ_{P} (Ia)	δ_{P} (Id)	J_{RhP} , Hz	J_{PP} , Hz	%
$\text{Rh}[(R)\text{Ia}]_2[\text{COD}]\text{BF}_4$	189.8		206		18
$\text{Rh}[(R)\text{Id}]_2[\text{COD}]\text{BF}_4$		204.8	207		23
$\text{Rh}[(R)\text{Ia}][(R)\text{Id}][\text{COD}]\text{BF}_4$ (1. Isomer)	187.0	208.3	208, 210	38	15
$\text{Rh}[(R)\text{Ia}][(R)\text{Id}][\text{COD}]\text{BF}_4$ (2. Isomer)	202.4, 201.8		201, 212	40	44

Beispiel 10: Herstellung, Isolierung und Charakterisierung des Katalysatorsystems $\text{Rh}[\text{Ia}][\text{Id}][\text{COD}]\text{BF}_4 + \text{Rh}[\text{Ia}]_2[\text{COD}]\text{BF}_4 + \text{Rh}[\text{Id}]_2[\text{COD}]\text{BF}_4$ mittels ESI-MS.

Eine Mischung von (R)Ia (32.6 mg; 0.1 mmol) und (R)Id (36.9 mg; 0.1 mmol) in CH_2Cl_2 (20 ml) wurde bei -78°C mit $\text{Rh}[\text{COD}]_2\text{BF}_4$ (40.7 mg; 0.1 mmol) in CH_2Cl_2 (5 ml) versetzt. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel auf 5 ml eingengt und mit 15 ml Pentan ein gelber Feststoff ausgefällt. Dieser wurde dreimal mit Pentan gewaschen und im Vakuum getrocknet. Im ESI-MS-Spektrum lassen sich Fragmente der in Beispiel 9 beschriebenen Komplexe nachweisen, wobei der Komplex **XXIX** der Heterokombination die Hauptkomponente darstellt. Das ^{31}P -NMR-Spektrum in CD_2Cl_2 zeigt dieselben Signale, die bereits in Beispiel 9 beschrieben und zugeordnet sind.

$\text{Rh}[(R)\text{Ia}]_2[\text{COD}]\text{BF}_4$ (**XXVII**):

MS(ESI/pos. in CH_2Cl_2): $m/z = 763$ [$\text{M}^+ - \text{BF}_4 - \text{COD}$].

$\text{Rh}[(R)\text{Id}]_2[\text{COD}]\text{BF}_4$ (**XXVIII**):

MS(ESI/pos. in CH_2Cl_2): $m/z = 847$ [$\text{M}^+ - \text{BF}_4 - \text{COD}$].

$\text{Rh}[(R)\text{Ia}][(R)\text{Id}][\text{COD}]\text{BF}_4$ (**XXIX**):

MS(ESI/pos. in CH_2Cl_2): $m/z = 805$ [$\text{M}^+ - \text{BF}_4 - \text{COD}$].

Beispiel 11: Untersuchung einer Mischung von $\text{Rh}[\text{Ia}]_2[\text{COD}]\text{BF}_4$ und $\text{Rh}[\text{Id}]_2[\text{COD}]\text{BF}_4$

Eine Lösung von $\text{Rh}[\text{Ia}]_2[\text{COD}]\text{BF}_4$ (3.3 mg; 0.0034 mmol; 0.5 ml CD_2Cl_2) und eine Lösung von $\text{Rh}[\text{Id}]_2[\text{COD}]\text{BF}_4$ (3.5 mg; 0.0034 mmol; 0.5 ml CD_2Cl_2) wurden gemischt. Das Gemisch wurde ^{31}P -NMR-spektroskopisch untersucht. Es zeigt sich anhand der Signale (analog zu Beispiel 9), dass dieselben Komponenten $\text{Rh}[(R)\text{Ia}]_2[\text{COD}]\text{BF}_4$ (**XXVII**), $\text{Rh}[(R)\text{Id}]_2[\text{COD}]\text{BF}_4$ (**XXVIII**) und $\text{Rh}[(R)\text{Ia}][(R)\text{Id}]\text{BF}_4$ (**XXIX**) wie in Beispiel 9 vorliegen.

Beispiel 12: Herstellung, Isolierung und Charakterisierung des Katalysatorsystems $\text{Rh}[\text{Ia}][\text{Ic}][\text{COD}]\text{BF}_4 + \text{Rh}[\text{Ia}]_2[\text{COD}]\text{BF}_4 + \text{Rh}[\text{Ic}]_2[\text{COD}]\text{BF}_4$ mittels ESI-MS.

Eine Mischung von (*R*)**Ia** (29.4 mg; 0.09 mmol) und (*R*)**Ic** (35.5 mg; 0.09 mmol) in CH_2Cl_2 (20 ml) wurde bei -78°C mit $\text{Rh}[\text{COD}]_2\text{BF}_4$ (36.5 mg; 0.09 mmol) in CH_2Cl_2 (5 ml) versetzt. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel auf 5 ml eingengt und mit 15 ml Pentan ein gelber Feststoff ausgefällt. Dieser wurde dreimal mit Pentan gewaschen und im Vakuum getrocknet. Im ESI-MS-Spektrum lassen sich die folgenden Fragmente nachweisen:

$\text{Rh}[(\text{R})\text{Ia}]_2[\text{COD}]\text{BF}_4$:

MS(ESI/pos. in CH_2Cl_2): $m/z = 763$ [$\text{M}^+ - \text{BF}_4 - \text{COD}$].

$\text{Rh}[(\text{R})\text{Ic}]_2[\text{COD}]\text{BF}_4$:

MS(ESI/pos. in CH_2Cl_2): $m/z = 897$ [$\text{M}^+ - \text{BF}_4 - \text{COD} - 2\text{H}$].

$\text{Rh}[(\text{R})\text{Ia}][(\text{R})\text{Ic}][\text{COD}]\text{BF}_4$:

MS(ESI/pos. in CH_2Cl_2): $m/z = 831$ [$\text{M}^+ - \text{BF}_4 - \text{COD}$].

Beispiel 13: Herstellung, Isolierung und Charakterisierung des Katalysatorsystems $\text{Rh}[\text{IIa}][\text{Ic}][\text{COD}]\text{BF}_4 + \text{Rh}[\text{IIa}]_2[\text{COD}]\text{BF}_4 + \text{Rh}[\text{Ic}]_2[\text{COD}]\text{BF}_4$ mittels ESI-MS.

Eine Mischung von (*R*)**IIa** (44.6 mg; 0.13 mmol) und (*R*)**Ic** (51.8 mg; 0.13 mmol) in CH_2Cl_2 (20 ml) wurde bei -78°C mit $\text{Rh}[\text{COD}]_2\text{BF}_4$ (52.8 mg; 0.13 mmol) in CH_2Cl_2 (5 ml) versetzt. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel auf 5 ml eingengt und mit 15 ml Pentan ein gelber Feststoff ausgefällt. Dieser wurde dreimal mit Pentan gewaschen und im Vakuum getrocknet. Im ESI-MS-Spektrum lassen sich die folgenden Fragmente nachweisen:

$\text{Rh}[(\text{R})\text{IIa}]_2[\text{COD}]\text{BF}_4$:

MS(ESI/pos. in CH_2Cl_2): $m/z = 795$ [$\text{M}^+ - \text{BF}_4 - \text{COD}$].

$\text{Rh}[(\text{R})\text{Ic}]_2[\text{COD}]\text{BF}_4$:

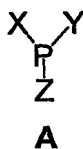
MS(ESI/pos. in CH_2Cl_2): $m/z = 897$ [$\text{M}^+ - \text{BF}_4 - \text{COD} - 2\text{H}$].

$\text{Rh}[(\text{R})\text{IIa}][(\text{R})\text{Ic}][\text{COD}]\text{BF}_4$:

MS(ESI/pos. in CH_2Cl_2): $m/z = 845$ [$\text{M}^+ - \text{BF}_4 - \text{COD} - 2\text{H}$].

Patentansprüche

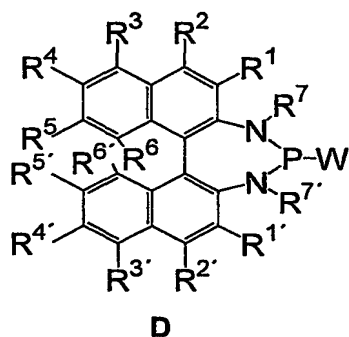
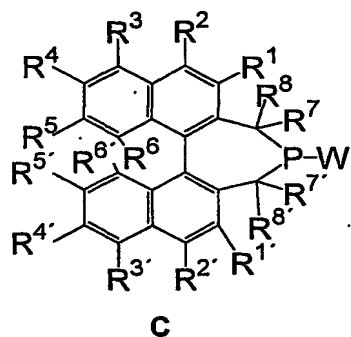
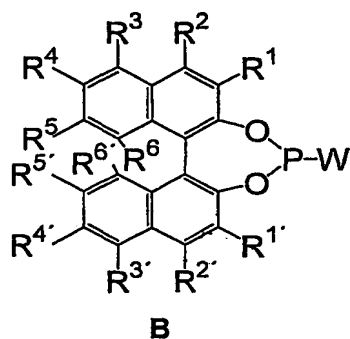
1. Ein chiraler Übergangsmetall-Katalysator, dadurch gekennzeichnet, dass am Metall mindestens zwei strukturell unterschiedliche Mono-Phosphor-Liganden gebunden sind, wobei mindestens ein Mono-Phosphor-Ligand chiral ist.
2. Katalysator nach Anspruch 1, wobei genau ein Mono-Phosphor-Ligand chiral ist.
3. Katalysator nach Anspruch 1, wobei mindestens zwei Mono-Phosphor-Liganden chiral sind.
4. Katalysator nach Ansprüchen 1 bis 3, wobei die Mono-Phosphor-Liganden jeweils unabhängig voneinander vom Typ A sind,



wobei die Atome X,Y und Z jeweils unabhängig voneinander aus der Reihe Kohlenstoff (C), Stickstoff (N), Sauerstoff (O), Schwefel (S) oder Halogen (F, Cl, Br, I) sind, an die, entsprechend ihrer Anzahl von freien Valenzen, unabhängig voneinander weitere Atome oder Gruppen von Atomen gebunden sind,
wobei X, Y und Z untereinander auch durch die gebundenen Atome oder Gruppen von Atomen verbrückt sein können,
wobei X-P-Y auch Teil eines aromatischen Systems sein kann, wobei dann X durch eine Doppelbindung an P gebunden ist und der Substituent Z entfällt.

5. Katalysator nach Ansprüchen 1 - 3, wobei die Mono-Phosphor-Liganden Phosphane, Phosphite, Phosphonite, Phosphinite, Phosphorigsäuretrisamide, Phosphorigsäuremonoesterdiamide, Phosphorigsäurediesteramide, Phosphonigsäurediamide, Phosphinigsäureamide, Phosphonigsäuremonoesteramide, Phosphorigsäurehalogenide, Phosphorigsäurediamidhalogenide, Thiophosphite, Thiophosphorigsäuretriester, Thiophosphorigsäuremonoesterdiamide oder Thiophosphorigsäurediesteramide sind.
6. Katalysator nach Ansprüchen 1 - 5, wobei die chiralen Liganden Mono-P-Verbindungen vom Typ B, C oder D sind,

23



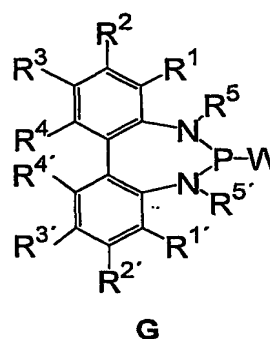
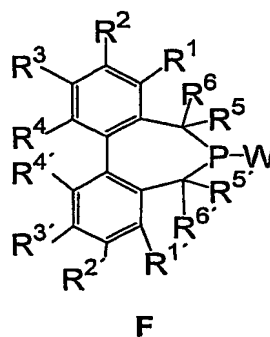
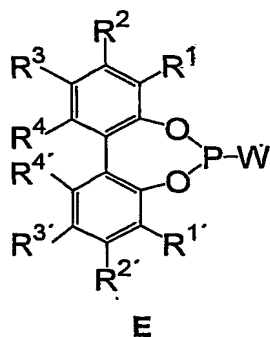
wobei W für Kohlenstoff (C), Stickstoff (N), Sauerstoff (O), Schwefel (S) oder Halogen (F, Cl, Br, I) steht und an W entsprechend seiner Anzahl von freien Valenzen weitere Atome oder Gruppen von Atomen gebunden sind,

und wobei die Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$, $R^{5'}$, $R^{6'}$, $R^{7'}$ und $R^{8'}$ unabhängig voneinander aus der Reihe Wasserstoff, Halogen, gesättigte und ungesättigte lineare und verzweigte C_1 - C_{50} Alkyl-, C_1 - C_{50} Aryl-, C_1 - C_{50} Heteroaryl-, Alkynyl-, Silyl-, Nitro-, Nitril-, Ester-, Carboxyl-, Carbonyl-, Amid-, Amin-, Hydroxy-, Alkoxy-, Sulfid- und Selenidgruppen sind,

wobei R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$, $R^{5'}$, $R^{6'}$, $R^{7'}$ und $R^{8'}$ ihrerseits weitere Substituenten tragen oder funktionalisiert sein können,

und wobei einzelne oder mehrere Kohlenstoffatome der Binaphthylgerüste unabhängig voneinander durch die Heteroatome Si, O, N oder S ersetzt sein können.

7. Katalysator nach Ansprüchen 1 - 5, wobei die chiralen Liganden Mono-P-Verbindungen vom Typ E, F oder G sind,

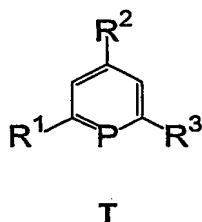
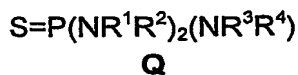
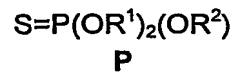
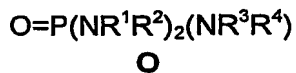
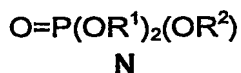
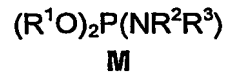
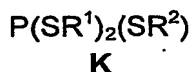
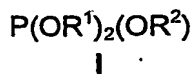
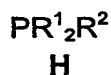


wobei W für Kohlenstoff (C), Stickstoff (N), Sauerstoff (O), Schwefel (S) oder Halogen (F, Cl, Br, I) steht und an W entsprechend seiner Anzahl von freien Valenzen weitere Atome oder Gruppen von Atomen gebunden sind,

und wobei die Reste R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R^{1'}, R^{2'}, R^{3'}, R^{4'}, R^{5'} und R^{6'} unabhängig voneinander aus der Reihe Wasserstoff, Halogen, gesättigte und ungesättigte lineare und verzweigte C₁-C₅₀ Alkyl-, C₁-C₅₀ Aryl-, C₁-C₅₀ Heteroaryl-, Alkynyl-, Silyl-, Nitro-, Nitril-, Ester-, Carboxyl-, Carbonyl-,

Amid-, Amin-, Hydroxy-, Alkoxy-, Sulfid- und Selenidgruppen sind, wobei R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 ihrerseits weitere Substituenten tragen oder funktionalisiert sein können, und wobei einzelne oder mehrere Kohlenstoffatome der Biphenylgerüste unabhängig voneinander durch die Heteroatome Si, O, N oder S ersetzt sein können.

8. Katalysator nach Ansprüchen 1 - 7, wobei mindestens ein achiraler Ligand eine Mono-P-Verbindung vom Typ H-T

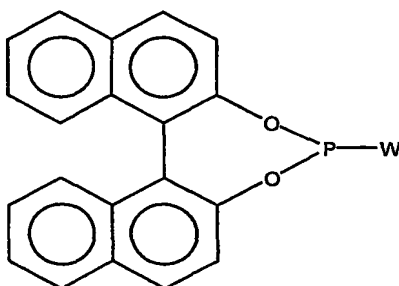


ist,

wobei die Reste R^1 , R^2 , R^3 und R^4 unabhängig voneinander aus der Reihe Wasserstoff, Halogen, gesättigte und ungesättigte lineare und verzweigte C_1 - C_{50} Alkyl-, C_1 - C_{50} Aryl-, C_1 - C_{50} Heteroaryl-, Alkynyl-, Silyl-, Nitro-, Nitril-, Ester-, Carboxyl-, Carbonyl-, Amid- und Selenidgruppen sind, wobei R^1 , R^2 , R^3 und R^4 ihrerseits weitere Substituenten tragen, funktionalisiert oder verbrückt sein können.

9. Katalysator nach Ansprüchen 1 - 8, wobei das Übergangsmetall ein Metall der Gruppen **IIb**, **IVb**, **Vb**, **VIb**, **VIIb**, **VIII**, **IIb** oder **IIb** des Periodensystems oder ein Lanthanid oder Actinid ist.

10. Katalysator nach Anspruch 9, wobei das Übergangsmetall Rh, Ir, Ru, Ni, Pd oder Pt ist.
11. Katalysator nach Ansprüchen 3-10, wobei als chirale Mono-Phosphor-Liganden mindestens zwei Liganden des Typs



verwendet werden, wobei W unabhängig voneinander CH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $n\text{-C}_6\text{H}_{11}$ oder OCH_3 ist.

12. Verfahren zur katalytischen Herstellung von chiralen organischen Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass in einer chemischen Reaktion aus prochiralen organischen Verbindungen in Gegenwart eines Übergangsmetall-Katalysators gemäß Ansprüchen 1-11 die chiralen organischen Verbindungen dargestellt werden.
13. Verfahren nach Anspruch 12, wobei die chemische Reaktion eine Hydrierung ist.
14. Verfahren nach Anspruch 12, wobei die chemische Reaktion eine Hydroformylierung ist.
15. Verfahren nach Anspruch 12, wobei es sich bei der chemischen Reaktion um eine Hydroborierung, Hydrosilylierung, Hydrovinylisierung, Hydroaminierung, Epoxidierung, Hydroxylierung, Aminohydroxylierungen, Substitution, Allylsubstitution, Heck-Kupplung, Stille-Kupplung, Suzuki-Kupplung, Negishi-Kupplung, Michael-Addition, Aldol-Addition, Diels-Alder-Reaktion, Cyclopropanierung, CH-Einschiebungsreaktion oder 1,3-dipolare Cycloaddition handelt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/DK/03226

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 B01J31/18 B01J23/46 C07F9/50 C07F15/00 C07F19/00
 C07F9/6571 B01J31/24 C07B53/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 B01J C07F C07B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEN W ET AL: "Asymmetric activation of conformationally flexible monodentate phosphites for enantioselective hydrogenation" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 42, no. 49, 3 December 2001 (2001-12-03), pages 8737-8740, XP004321537 ISSN: 0040-4039 page 8739, left-hand column; table 2	1,3-5,7, 9,10,12, 13
X	DATABASE REGISTRY 'Online! CA; Registry number: RN 174367-22-7, 20 March 1996 (1996-03-20) XP002271188 figure 00000089	1,2,4-6, 9,10

-/--

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *A* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 February 2004

Date of mailing of the international search report

18/03/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bork, A-M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/D/03/03226

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	REETZ M T ET AL: "Mixtures of chiral and achiral monodentate ligands in asymmetric Rh-catalyzed olefin hydrogenation: reversal of enantioselectivity" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 44, no. 24, 9 June 2003 (2003-06-09), pages 4593-4596, XP004425274 ISSN: 0040-4039 the whole document	1,2,4-6, 8-15
P,X	REETZ, M. ET AL: "A new principle in combinatorial asymmetric transition-metal catalysis: mixtures of chiral monodentate P ligands" ANGEW. CHEM. INT. ED., vol. 42, no. 7, 2003, pages 790-793, XP002270700 the whole document	1,3-6, 9-15
P,X	PENA, D. ET AL: "Improving conversion and enantioselectivity in hydrogenation by combining different monodentate phosphoramidites; a new combinatorial approach in asymmetric catalysis" ORG. BIOMOL. CHEM., vol. 1, 2003, pages 1087-1089, XP002270701 the whole document	1,3-6,9, 10,12, 13,15
A	WO 01 94278 A (REETZ MANFRED THEODOR ;STUDIENGESELLSCHAFT KOHLE MBH (DE); MEHLER) 13 December 2001 (2001-12-13) page 3 -page 11; examples 12-97; tables 1-8	1,3-6,9, 10,12, 14,15
A	US 5 360 938 A (BABIN JAMES E ET AL) 1 November 1994 (1994-11-01) column 2, line 35 -column 3, line 32 examples 2,9,10,23,48,49	1,3-6, 9-15
A	BERG VAN DEN M ET AL: "Highly enantioselective Rhodium catalyzed hydrogenation with monodentate ligands" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, US, vol. 122, no. 46, 22 November 2000 (2000-11-22), pages 11539-11540, XP002249650 ISSN: 0002-7863 cited in the application the whole document	1,3-6,9, 10,12-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DE 03 03226

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: **part: 1-15**
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
see supplemental sheet FURTHER INFORMATION PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Box I.2

Claims 1-15 (in part)

The current claims 1-15 relate to an inordinately large number of possible compounds, of which only a small proportion are supported by the description in accordance with PCT Article 6 and can be regarded as having been disclosed in the application in accordance with PCT Article 5. In the present case the claims lack the proper support and the application lacks the requisite disclosure to such an extent that it appears impossible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought. The search was therefore directed to the parts of the claims that appear to be supported and disclosed in the above sense, that is the parts relating to compounds as defined in claim 1 in which the monophosphorus ligands are bound to metal by phosphorus and the chiral ligands are as defined in claims 6 and 7.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established cannot normally be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subject matter that has not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US93/03226

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0194278	A	13-12-2001	DE 10027505 A1	13-12-2001
			CA 2411283 A1	02-12-2002
			WO 0194278 A1	13-12-2001
			EP 1286937 A1	05-03-2003
			JP 2003535834 T	02-12-2003
			US 2003171608 A1	11-09-2003
US 5360938	A	01-11-1994	AT 133584 T	15-02-1996
			AU 2507792 A	16-03-1993
			BG 98488 A	28-02-1995
			BR 9206391 A	01-03-1995
			CA 2116098 A1	04-03-1993
			CN 1071431 A , B	28-04-1993
			DE 69208093 D1	14-03-1996
			DE 69208093 T2	13-06-1996
			DK 600020 T3	09-04-1996
			EP 0600020 A1	08-06-1994
			ES 2085644 T3	01-06-1996
			IL 102873 A	20-05-2001
			JP 2966094 B2	25-10-1999
			JP 7502488 T	16-03-1995
			KR 136357 B1	25-04-1998
			MX 9300660 A1	31-01-1994
			OA 9887 A	15-09-1994
			PT 100797 A	29-10-1993
			WO 9303839 A1	04-03-1993
			US 5491266 A	13-02-1996
			MX 9204825 A1	01-02-1993
			ZA 9206289 A	03-03-1993

INTERNATIONALE RESEARCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP/03/03226

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 B01J31/18 B01J23/46 C07F9/50 C07F15/00 C07F19/00
C07F9/6571 B01J31/24 C07B53/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Researchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 B01J C07F C07B

Researchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die researchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	CHEN W ET AL: "Asymmetric activation of conformationally flexible monodentate phosphites for enantioselective hydrogenation" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, Bd. 42, Nr. 49, 3. Dezember 2001 (2001-12-03), Seiten 8737-8740, XP004321537 ISSN: 0040-4039 Seite 8739, linke Spalte; Tabelle 2	1,3-5,7, 9,10,12, 13
X	DATABASE REGISTRY 'Online! CA; Registry number: RN 174367-22-7, 20. März 1996 (1996-03-20) XP002271188 Abbildung 00000089	1,2,4-6, 9,10

-/--



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

23. Februar 2004

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

18/03/2004

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Bork, A-M

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	REETZ M T ET AL: "Mixtures of chiral and achiral monodentate ligands in asymmetric Rh-catalyzed olefin hydrogenation: reversal of enantioselectivity" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, Bd. 44, Nr. 24, 9. Juni 2003 (2003-06-09), Seiten 4593-4596, XP004425274 ISSN: 0040-4039 das ganze Dokument	1,2,4-6, 8-15
P,X	REETZ, M. ET AL: "A new principle in combinatorial asymmetric transition-metal catalysis: mixtures of chiral monodentate P ligands" ANGEW. CHEM. INT. ED., Bd. 42, Nr. 7, 2003, Seiten 790-793, XP002270700 das ganze Dokument	1,3-6, 9-15
P,X	PENA, D. ET AL: "Improving conversion and enantioselectivity in hydrogenation by combining different monodentate phosphoramidites; a new combinatorial approach in asymmetric catalysis" ORG. BIOMOL. CHEM., Bd. 1, 2003, Seiten 1087-1089, XP002270701 das ganze Dokument	1,3-6,9, 10,12, 13,15
A	WO 01 94278 A (REETZ MANFRED THEODOR ;STUDIENGESELLSCHAFT KOHLE MBH (DE); MEHLER) 13. Dezember 2001 (2001-12-13) Seite 3 -Seite 11; Beispiele 12-97; Tabellen 1-8	1,3-6,9, 10,12, 14,15
A	US 5 360 938 A (BABIN JAMES E ET AL) 1. November 1994 (1994-11-01) Spalte 2, Zeile 35 -Spalte 3, Zeile 32 Beispiele 2,9,10,23,48,49	1,3-6, 9-15
A	BERG VAN DEN M ET AL: "Highly enantioselective Rhodium catalyzed hydrogenation with monodentate ligands" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, US, Bd. 122, Nr. 46, 22. November 2000 (2000-11-22), Seiten 11539-11540, XP002249650 ISSN: 0002-7863 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1,3-6,9, 10,12-15

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☒ Ansprüche Nr. teilweise: 1-15
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: teilweise: 1-15

Die geltenden Patentansprüche 1-15 beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen, von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen und als im Sinne von Art. 5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann. Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als gestützt und offenbart erscheinen, nämlich folgende Teile betreffend: Verbindungen wie in Anspruch 1 definiert, in welchen die Mono-Phosphor-Liganden durch Phosphor an Metall gebunden sind, wobei die chiralen Liganden wie in der Ansprüche 6 und 7 definiert sind.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT I

Angaben zu Veröffentlichungen, die derselben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/D/8/03226

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0194278	A	13-12-2001	DE 10027505 A1 13-12-2001
		CA 2411283 A1 02-12-2002	
		WO 0194278 A1 13-12-2001	
		EP 1286937 A1 05-03-2003	
		JP 2003535834 T 02-12-2003	
		US 2003171608 A1 11-09-2003	
US 5360938	A	01-11-1994	AT 133584 T 15-02-1996
		AU 2507792 A 16-03-1993	
		BG 98488 A 28-02-1995	
		BR 9206391 A 01-03-1995	
		CA 2116098 A1 04-03-1993	
		CN 1071431 A , B 28-04-1993	
		DE 69208093 D1 14-03-1996	
		DE 69208093 T2 13-06-1996	
		DK 600020 T3 09-04-1996	
		EP 0600020 A1 08-06-1994	
		ES 2085644 T3 01-06-1996	
		IL 102873 A 20-05-2001	
		JP 2966094 B2 25-10-1999	
		JP 7502488 T 16-03-1995	
		KR 136357 B1 25-04-1998	
		MX 9300660 A1 31-01-1994	
		OA 9887 A 15-09-1994	
		PT 100797 A 29-10-1993	
		WO 9303839 A1 04-03-1993	
		US 5491266 A 13-02-1996	
		MX 9204825 A1 01-02-1993	
		ZA 9206289 A 03-03-1993	